临床研究

猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较

杨 楠,马肖容,张 卉,曹星梅,陈银霞,何爱丽,刘 捷,赵万红,张王刚
西安交通大学医学部第二附属医院血液内科,陕西 西安 710004

摘要:目的 比较猪抗人淋巴细胞球蛋白(ALG)与兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗重型再生障碍性贫血(再障)的疗效。**方法** 回顾分析2004~2013年接受免疫抑制治疗的重型再障患者(猪ALG组43例,兔ATG组32例)6个月有效率,χ^2检验比较组间差异。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,log-rank检验比较组间差异。**结果** 猪ALG组6个月有效率为79.07%,高于兔ATG组(56.25%)且差异显著(P=0.034);5年总生存率为86.047%,高于兔ATG组(72.878%),但差异不显著(P=0.190)。**结论** 猪ALG血液学应答优于兔ATG,预后和安全性相似。
关键词:猪抗人淋巴细胞球蛋白;兔抗人胸腺细胞球蛋白;再生障碍性贫血

Therapeutic effects of porcine versus rabbit antithymocyte globulins for treatment of severe aplastic anemia

YANG Nan, MA Xiaorong, ZHANG Hui, CAO Xingmei, CHEN Yinxia, HE Aili, LIU Jie, ZHAO Wanhong, ZHANG Wanggang
Department of Hematology, Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710004, China

Abstract: Objective To compare the efficacy of porcine and rabbit antithymocyte globulins (ATG) in the treatment of severe aplastic anemia (SAA). **Methods** We reviewed the clinical data of 43 SAA patients receiving porcine ALG treatment and 32 patients receiving rabbit ATG treatment between 2004 and 2013 in our hospital. The overall response rates of the patients at 6 month were compared, and the patients' survival in the two groups was analyzed using Kaplan-Meier survival curves. **Results** The overall response rates at 6 months was significantly higher in porcine ALG group than in rabbit ATG group (79.07% versus 56.25%, P=0.034). The 5-year overall survival was also higher in porcine ALG group than in rabbit ATG group, but this difference was not statistically significant (86.047% versus 72.878%, P=0.190). **Conclusions** Porcine ALG is superior over rabbit ATG in terms of hematological response but is comparable with rabbit ATG in view of the patients' survival and safety.
Key words: porcine antilymphocyte globulin; rabbit antithymocyte globulin; aplastic anemia

再生障碍性贫血(再障)是一种细胞免疫异常引起造血干/组细胞及外周血三系细胞减少的获得性骨髓衰竭性疾病[1]。免疫抑制疗法(IST)是一种基于抗人胸腺/淋巴细胞球蛋白(ATG/ALG)联合环孢素A(CSA)的治疗。它适应于缺少人白细胞抗原相合同胞供者的重型再障患者[2-3],可使2/3的患者受益[4-6]。

目前认为ATG/ALG治疗再障的机制是清除循环池中异常活化的T细胞[7]。补体依赖的细胞溶解或活化相关的凋亡作用是其主要清除途径。除此之外,近期大量研究表明ATG/ALG对免疫系统还有多种调节功能:(1)调节细胞表面分子介导的白细胞/内皮细胞相互作用;(2)诱导B细胞系凋亡;(3)干预树突状细胞功能以及(4)诱导产生调节性T细胞及自然杀伤性T细胞。

根据免疫动物的不同,ATG/ALG分为马ALG、兔ATG及猪ALG[8]。迄今为止,对于ATG/ALG种属选择尚无定论。目前国内可获得猪ALG和兔ATG治疗重型再障。由于Miao Chen[9]的研究猪ALG总应答率达74.5%,且其治疗费用仅为兔的1/3,越来越多的临床医生将猪ALG作为首选。但是这多为经验性用药,缺乏临床试验支持。因此,本研究对2004~2013年在我科接受猪ALG的43例及兔ATG 32例重型再障患者进行回顾性分析,比较两种ATG/ALG在6个月血液学应答、5年生存及安全性方面的数据,为临床工作中ATG/ALG选择及进一步探讨其治疗机制提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 病例的纳入与剔除 研究对象是2004~2013年在

收稿日期:2015-12-02
基金项目:国家自然科学基金(0817 18110232);2013年陕西省科学技术研究发展计划项目(2013K12-06-03)
Supported by National Natural Science Foundation of China (0817 18110232).
作者简介:杨 楠,博士研究生,E-mail: Shmily1989-2008@163.com;马肖容,博士研究生,副主任医师,E-mail: maxro910@163.com。杨 楠、马肖容共同为第一作者
通信作者:张王刚,教授,主任医师,E-mail: ZhangW_G@163.com

西安交通大学医学院第二附属医院血液内科接受IST的75例(猪ALG组43例,兔ATG组32例)重型再障患者。再障诊断及分度分型严格按照指南[10]。纳入患者在治疗前均未接受骨髓移植或IST。纳入患者年龄≥4岁。剔除标准:存在(1)骨髓增生异常综合征的临床证据;(2)阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)特征性溶血或其相关的血栓病史,流式细胞仪检测PNH克隆大于50%;(3)严重的、不能控制的感染或不能解释的、体温>38 ℃的发热。

本研究获得我院医学专业学术委员会和伦理委员会批准。在参加本研究前,均取得患者及/或其法定监护人的知情同意。

1.1.2 *随访* 第一随访终点是治疗后6个月有效,第二随访终点是2014年12月生存或死亡。治疗后6月每2~3天行血常规1次,6~12月每周1次,1年后每月1次。治疗后1月每周行T细胞亚群检测1次,6月内每月1次。治疗后3月行骨髓穿刺及活检检查、染色体核型、GPI-AP缺失1次,如情况稳定每半年复查1次,如随访期间血常规出现异常立即复查。上述实验室检查用以观察血象应答、细胞免疫变化及有无复发或转化。

1.2 治疗方案与评价标准

1.2.1 *治疗方案* 猪ALG组:猪ALG(武汉生物制品研究所),25 mg/(kg·d),静滴,连用5 d;兔ATG组:兔ATG(Thymoglobulin, Genzyme),2.5 mg/(kg·d),维持12~18 h,静滴,连用5 d。为预防变态反应,ATG/ALG注射前口服抗组胺剂。为预防血清病,第1~15天,泼尼松1 mg/(kg·d)静滴,第16天起减量,每5 d减为原量的一半,第30天停药。第6天起,CSA(诺华制药公司)成人3 mg/(kg·d),儿童5 mg/(kg·d),2~3次/d,口服,维持血CSA谷浓度为150~250 ng/mL,持续6~12个月,后在三系细胞稳定的情况下逐渐减量。所有患者在雄激素、造血生长因子及输血,抗感染及其他支持治疗上无差异。

1.2.2 *评价标准* 疗效是通过至少间隔4周的2次或2次以上血常规确定,患者在采血时已停用造血生长因子至少1周。评价标准严格按照指南[10]。

1.3 统计学处理方法

所有结果采用SPSS18.0统计软件分析。组间计量资料比较采用*t*检验或Mann-Whitney非参数检验;组间率比较采用Pearson χ^2检验或连续性校正χ^2检验;生存曲线采用Kaplan-Meier法,组间比较采用log-rank检验。预后多因素分析采用Cox回归分析法。*P*值均取双侧,且当$P<0.05$时,认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

两组患者的基本临床特征组间无显著性差异($P>0.05$,表1)。猪ALG组随访中位时间为34.5(0.3~103)月,兔ATG组为26(0.37~125)月,组间无显著著差异($P>0.05$)。所有患者随访至第1终点,73例患者随访至第2终点,失访2例(2.67%),失访患者至最后一次随访均持续无效。PNH克隆阳性指GPI-AP细胞阳性率小于<95%。仅2012年后治疗的部分患者行PNH克隆(13例猪ALG,12例兔ATG)和染色体(16例猪ALG,14例兔ATG)检查。CSA治疗时间指初次获得最佳疗效至停药的间隔时间。

2.2 血液学应答

2.2.16 *月内有效率* 早期死亡(治疗后90 d内死亡)患者被认为IST无效。猪ALG组6个月有效率为79.07%,高于兔ATG组(56.25%),有统计学意义($P=0.034$,表2)。此外,猪ALG组初次获得有效的中位时间为94(17~265)d,短于兔ATG组146(31~334)d,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 *血象恢复情况* 猪ALG组与兔ATG组ANC>1.0×10^9/L的中位时间分别为12(0~27)d、16(0~36)d,差异不显著($P=0.87$);脱离红细胞输注为35(0~131)d、56(27~167)d,无统计学意义($P=0.62$);脱离血小板输注为82(16~265)d、106(29~334)d,也无明显差异($P=0.41$)。

2.3 生存情况

2.3.15 *年生存率* 猪ALG组5年总生存率为86.047%,高于兔ATG组的72.878%,但差异不显著($P=0.1899$);无事件生存率(除发生转化或复发的生存患者)为74.118%,与兔ATG组(72.878%)相近($P=0.8621$)。至第2随访终点,1例猪ALG和4例兔ATG患者仍未达到有效,这些患者未行第2次IST或骨髓移植术,均依赖输血存活(图1)。

2.3.2 *死亡病例及死因* 猪ALG组与兔ATG组的早期死亡患者均为5例,早期死亡率为11.63% *vs.* 15.63%($P=0.873$);总死亡患者分别为6例和8例,死亡率为13.95% *vs.* 25%($P=0.225$)。所有死亡患者未达有效。感染是其主要死因,85%死亡病例与感染直接相关(表3)。

2.3.3 *复发* 至第2随访终点,兔ATG组未观察到复发;猪ALG组有3例(6.98%,$P=0.353$)患者分别于治疗的第147、283、540天复发。3例患者均未行第2次IST或骨髓移植术,通过延长CSA用药,分别于第262、570、433天再次获得部分缓解,其中2例最终获得完全治愈。

2.3.4 *转化* 至第2随访终点,兔ATG组未观察到转化;猪ALG组有2例发生转化,组间转化率无显著差异($P=0.609$)。其中,1例于第125天诊断为骨髓增生异常综合征伴5q31缺失;1例于第455天诊断为PHN。2例患者在转化前均未达有效,依赖输血存活。

表1 患者临床基本特征

Tab.1 PBaseline clinical characteristics of the patients

Baseline Characteristics	pALG	rATG	*P*
n	43	32	
Median follow-up (months)	34.5 (0.3-103)	26 (0.37-125)	0.18
Gender (male/female)	13/30	19/13	0.61
Median age (year)	21 (4-56)	24.5 (7-64)	0.46
Age (<40/≥40)	36/7	26/6	0.78
Severity (VSAA/SAA)	28/15	13/19	0.35
Type (Ⅰ / Ⅱ)	33/10	20/12	0.18
Etiology (idiopathic/post-hepatitis)	41/2	32/0	0.61
Blood counts			
Ret (×10⁹/L)	7.3 (0-18.9)	11.3 (0-19.8)	0.53
Ret (%)	0.12 (0.03-1.73)	0.16 (0.07-1.52)	0.34
ANC (×10⁹/L)	0.24 (0.02-1.03)	0.37 (0-1.0)	0.98
PLT (×10⁹/L)	13 (2-20)	11.5 (6-20)	0.89
ALC (×10⁹/L)	1.34 (0.14-2.6)	1.44 (0.42-2.76)	0.75
ALC (%)	64.54 (18.9-97.04)	64.16 (22.1-94.9)	0.65
PNH clone	0	0	
Abnormal cytogenetic clone	0	0	
Previous treatment			
Yes	4 (9.30%)	4 (12.5%)	0.95
Androgen±CSA	3	4	
IVIg±corticosteroids	1	0	
Whole blood CSA levels at 6 months	178±47.4	193±72.3	0.43
Median CSA treatment duration (days)	632 (153-1284)	533 (106-1312)	0.84

Ret: Reticulocyte; ANC: Absolute reutrophil cell; PLT: Platelet; ALC: Absolute lyrnphocyte.

表2 两组血液学应答率比较

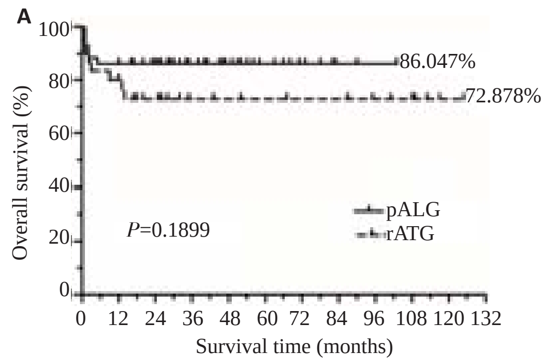
Tab.2 Comparison of overall response rate

Hematological Response		pALG	rATG	*P*
1 month	CR	0	0	-
	PR	4 (9.30%)	1 (3.13%)	0.553
	OR	4 (9.30%)	1 (3.13%)	0.553
3 months	CR	3 (6.98%)	3 (9.38%)	1.000
	PR	21 (48.84%)	9 (28.12%)	0.070
	OR	24 (55.82%)	12 (37.50%)	0.116
6 months	CR	9 (20.93%)	6 (18.75%)	0.815
	PR	25 (58.14%)	12 (37.50%)	0.077
	OR	34 (79.07%)	18 (56.25%)	0.034*

CR: Complete response; PR: Partial response; OR: Overall response.

2.4 预后多因素分析

多因素分析显示，性别、年龄、治疗前血象、IST前治疗及ATG/ALG种属差异并不影响预后，而极重型再障、重Ⅱ型再障及6个月无应答是预后的独立危险因素(表4)。其中，极重型患者者5年死亡率是重型的2.5倍(*P*=0.04，95%可信区间1.03-5.68)；重Ⅱ型患者是重Ⅰ型的3.6倍(*P*=0.01，95%可信区间1.50-10.10)；6个月无应答患者是有应答的3.75倍(*P*=0.01，95%可信区间1.03-6.04)。



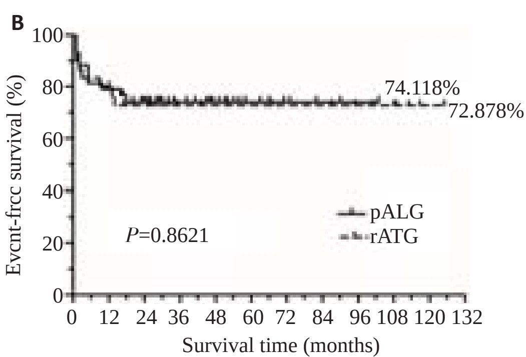


图1 两组生存曲线比较

Fig.1 Comparison of survival curves. There was no significant difference (*P*>0.05) in the overall survival (*A*) or event-free survival (*B*).

表3 2组死因分析

Tab.3 Cause of death of the patients in the two groups

Cause of death (15)	pALG	rATG
Sepsis (6)	d9/d26/d125*	d11/d17/d27
Pneumonia bacterial infection (2)	d41	d245
Invasive fungal infection (4)	d33*	d43/d84
Intracranial hemorrhage (1)	d27	-
Cardiac arrest with sepsis (1)	-	d387
Multiorgan failure with sepsis (1)	-	d403

*post-hepatitis AA.

2.5 不良反应与毒性

两组变态反应、血清病、感染、出血、肝肾功能损害、高血压、糖耐量异常或空腹血糖受损发生率均无明显差异(P>0.05,表5)。所有出现的不良反应在给予对症治疗后恢复,不良反应轻微而可控,未出现治疗相关死亡。

2.6 淋巴细胞计数变化

为探讨猪ALG与兔ATG疗效差异的机制,我们绘制了IST前后外周血淋巴细胞计数变化曲线(图2)。IST前两组患者淋巴细胞绝对计数及CD8+ T细胞百分百无统计学差异。治疗后第6、8、10、14天及第1~6个月,猪ALG组淋巴细胞绝对计数均大于兔ATG组,且差异显著(P<0.05);而CD8+ T细胞百分百始终无显著差异(P>0.05)。

表4 预后的多因素分析

Tab.4 Analysis of factors associated with overall survival at 5 years after IST

Clinical characteristics	*P*	OR (95% CI)
Male	0.97	1.03(0.13-7.74)
Age≥40	0.87	0.92(0.27-2.87)
VSAA	0.04*	2.50(1.03-5.68)
Blood counts HB<60 g/L	0.35	1.77(0.52-6.01)
ANC<0.5×10^9/L	0.07	2.47(0.91-6.68)
PLT≤10×10^9/L	0.47	1.53(0.47-4.92)
Type Ⅱ SAA	0.01*	3.60(1.50-10.10)
Have previous treatment	0.34	1.49(0.65-3.40)
pALG *vs*. rATG	0.32	0.63(0.25,1.58)
NR at 6 months	0.01*	3.75(1.03-6.04)

IST: Immunosuppression theropy, *P<0.05.

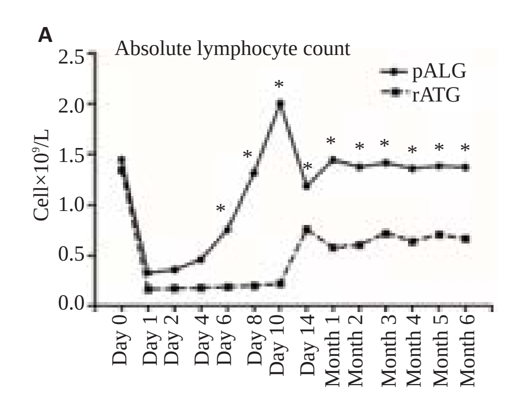
表5 不良反应与毒性

Tab.5 Side effects and toxicity

Side Effects	pALG	rATG	*P*
Allergy	5	3	1.00
Serum sickness	17	12	0.86
Fever	10	9	
Rash	3	1	
Arthralgia	4	2	
Infection	30	21	0.70
Hemorrhage	6	4	1.00
Hypertension	7	3	0.60
Diabetes mellitus	2	1	1.00
Elevated liver function tests	10	5	0.41
Renal impairment	3	0	0.35
Other	1	2	0.79

3 讨论

对于缺少人白细胞抗原相合同胞供者的重型再障患者,基于ATG/ALG联合CSA的IST是其一线治疗方案[2-3]。自2011年起,发表的大量临床研究表明[12-14],不同种属来源的ATG/ALG疗效存在差异。因此,临床医生对于种属剂型的决策可能影响到再障患者的预后。目前,除兔ATG外,我国临床医生普遍使用猪ALG治疗重型再障,但是文献中有关猪ALG疗效的报道极少。基于上述原因,比较猪ALG与兔ATG在再障临床治疗



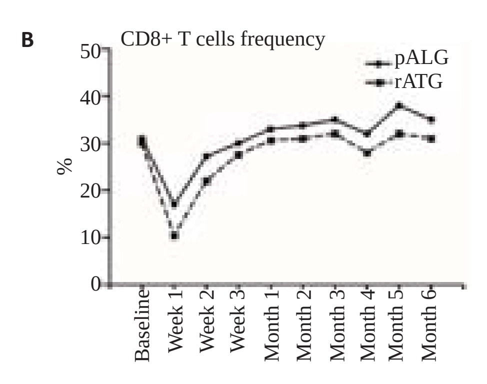


图2 外周血淋巴细胞计数变化曲线

Fig.2 Kinetics of lymphocyte count after each ATG administration. *A*: Absolute lymphocyte count; *B*: $CD8^+$ T cell frequency.

中的疗效具有重要意义。

本研究回顾性比较猪ALG与兔ATG的疗效,得到如下结果:猪ALG组与兔ATG组6个月有效率分别为79.07%和56.25%,起效中位时间分别为94(17~265)d和146(31~334)d。其中,猪ALG的应答情况与国内Chen[9]及Wei[11]报道结果基本一致,而兔ATG也同EBMT[12]、NIH[13]、Cleveland诊所[14]及国内Li Zhang[15]报道结果相近。两组比较显示,猪ALG 6个月有效率及起效中位时间均明显优于对照组。但是在唯一可获得的同类文献中,Liu[16]报道两组应答率并无明显差异。分析两项研究结果,我们发现本研究中兔ATG组的应答与Liu Limin研究相近,而猪ALG组疗效优于其研究。为排除选择偏倚及实施偏倚,我们进一步比较了两项研究的样本基线资料及治疗策略。两项研究在患者年龄、极重型及重Ⅱ型再障(37.50%)比例上基本相近,然而Liu Limin使用ALG剂量[30 mg/(kg·d)]高于本研究[25 mg/(kg·d)]。既往研究表明,由于免疫抑制作用加重,ATG大剂量组疗效低于中等剂量组[17],因此我们猜想这种剂量差异是导致疗效结论不同的原因。

对两组患者的生存情况分析,我们发现猪ALG组5年总生存率为86.047%,无事件生存率为74.118%,兔ATG组均为72.878%。组间比较表明,猪ALG组5年生存情况优于兔ATG组,但差异不显著。为了明确组间差异是否受其他混杂因素影响,我们进一步进行了预后的多因素分析。Cox回归分析显示,兔ATG并不是5年累计生存率的独立危险因素。综合上述单因素及多因素分析结果,我们得出:猪ALG组与兔ATG组患者的生存情况近似。此外,预后的多因素分析还表明,极重型、重Ⅱ型再障及6个月对治疗无反应是其独立危险因素,这与既往同类研究结果一致[12-14]。

此外,我们还对其治疗机制进行了初步探究。通过组内纵向比较发现,治疗后两组淋巴细胞绝对计数均较前下降。体内外研究显示[7],通过补体依赖的细胞溶解作用介导循环池中T淋巴细胞的清除是ATG/ALG最重要的治疗机制。两组患者较治疗前淋巴细胞均明显降低,说明猪ALG和兔ATG治疗再障有效。且T细胞亚群分析显示两组间$CD8^+$ T细胞作用相似更进一步支持了上述结论。然而,组间横向比较发现,兔ATG组淋巴细胞缺乏的时间更持久,绝对数值更低。这表明:兔ATG对于非$CD8^+$ T细胞(如Treg细胞)的作用强于猪ALG。既往观察到的兔ATG对于移植物抗宿主病有更好的疗效,病毒感染发生率较高[17-19];药物代谢动力学研究观察到兔ATG体内清除速率慢,治疗后1月的兔ATG浓度仍具有捕获T细胞的能力[20]:这些研究都从不同方面支持兔ATG有更强更持久的免疫抑制活性。于是,我们推测:不同程度的免疫抑制活性可能是疗效差异的重要机制。如果说,适当的免疫抑制消除活化CD8+T细胞对骨髓造血的负调节;那么,过度过长的淋巴细胞缺乏可能阻碍骨髓恢复并且增加感染发生率。

综上,我们得出结论:在生存情况和安全性上,猪ALG与兔ATG相似,在血液学应答上优于兔ATG。机制可能与猪ALG免疫抑制适度,促进骨髓造血恢复有关。这为临床工作中ATG/ALG种属选择提供依据。但由于方法学限制可能受到偏倚影响,要得到更加可靠的结论仍需多中心随机对照双盲试验。

参考文献:

[1] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia[J]. Blood, 2006, 108(8): 2509-19.

[2] Marsh J, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anaemia with Antithymocyte globulin (ATG): current situation regarding horse vs rabbit ATG; a report from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2): S9.

[3] Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 120(6): 1185-96.

[4] Kadia TM, Borthakur G, Garcia-Manero G, et al. Final results of the phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, ciclosporin, methylprednisone, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome[J].

Br J Haematol, 2012, 157(3): 312-20.

[5] Jeong DC, Chung NG, Cho B, et al. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children[J]. Haematologica, 2014, 99(4): 664-71.

[6] Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Blood, 2011, 117(17): 4434-41.

[7] Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond[J]. Leukemia, 2007, 21(7): 1387-94.

[8] Gomez AD, Jaime JC, Ruiz GJ. Antibodies in the treatment of aplastic anemia[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60(2): 99-106.

[9] Chen M, Liu C, Zhuang J, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(3): 291-6.

[10] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2009, 147 (1): 43-70.

[11] Wei J, Huang Z, Guo J, et al. Porcine antilymphocyte globulin (p-ALG) plus cyclosporine A (CsA) treatment in acquired severe aplastic anemia: a retrospective multicenter analysis [J]. Ann Hematol, 2015, 94(6): 955-62.

[12] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT severe aplastic anaemia working party[J]. Blood, 2012, 119(23): 5391-6.

[13] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 430-8.

[14] Afable MG, Shaik M, Sugimoto Y, et al. Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia[J]. Haematologica, 2011, 96(9): 1269-75.

[15] Zhang L, Jing L, Zhou K, et al. Rabbit antithymocyte globulin as first-line therapy for severe aplastic anemia[J]. Exp Hematol, 2015, 43(4): 286-94.

[16] Liu L, Ding L, Hao L, et al. Efficacy of porcine antihuman lymphocyte immunoglobulin compared to rabbit antithymocyte immunoglobulin as a first-line treatment against acquired severe aplastic anemia[J]. Ann Hematol, 2015, 94(5): 729-37.

[17] Li X, Shi J, Ge M, et al. Outcomes of optimized over standard protocol of rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia: a single-center experience[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e56648.

[18] Brennan DC. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients[J]. Transplantation, 1999, 67(10): 1386.

[19] Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation[J]. Transplantation, 1998, 66(1): 29-37.

[20] Feng X, Scheinberg P, Biancotto A, et al. In vivo effects of horse and rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia[J]. Haematologica, 2014, 99(9): 1433-40.

（编辑:经 媛）